



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 195 33 663 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁸:
A 61 B 5/02
A 61 B 5/0402
A 61 B 6/00
A 61 B 8/00
A 61 M 25/00
G 01 N 27/02

②1 Aktenzeichen: 195 33 663.1
②2 Anmeldetag: 12. 9. 95
④3 Offenlegungstag: 13. 3. 97

DE 195 33 663 A 1

⑦1 Anmelder:
Heinemann + Gregori GmbH, 65779 Kelkheim, DE

⑦2 Erfinder:
Meier, Bernd Horst, Dr., 64285 Darmstadt, DE;
Heinemann, Helmut, Dipl.-Ing., 65779 Kelkheim, DE;
Förster, Harald, Prof. Dr., 60528 Frankfurt, DE

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur Herzzeitvolumenbestimmung

DE 195 33 663 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 97 602 071/385

9/29

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herzzeitvolumenbestimmung durch Erfassen einer systolischen Impedanzänderung eines Gewebes mit wenigstens einer ersten Meßelektrode und wenigstens einer zweiten Meßelektrode, wobei die erste Meßelektrode im Bereich eines Wechselstrompfades durch das Gewebe auf die Haut aufgebracht wird, sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.

Die Größe des Herzzeitvolumens ist ein Maß für die Pumpleistung des Herzens. Sie ist ein maßgebender Faktor für die Beurteilung dafür, ob der Organismus eines Menschen (oder Tieres) einer zu erwartenden erhöhten physischen Belastung (Sportler, Piloten, Astronauten, Rennpferde) voraussichtlich standhalten wird. Auch im operativen Bereich ist die Kenntnis des Herzzeitvolumens neben anderen Parametern zur Beurteilung der Situation des Patienten wichtig.

Das herkömmliche Impedanz-Meßprinzip der Bestimmung des Herzzeitvolumens insbesondere nach Kubicek beruht auf der durch die Herzaktion ausgelösten Wechselstrom-Widerstandsänderung in einem Gewebebereich, zu dem wesentliche Teile des Brustkorbes gehören. Die durch die Systole ausgelöste Volumenänderung der Windkesselgefäße bewirkt eine meßbare Änderung des Gewebswiderstandes, mit der unter Berücksichtigung von Hämatokrit, Elektrodenabstand und Thoraxvolumen in der Austreibungsphase das Herzzeitvolumen berechnet werden kann. Ein elektrischer Wechselstrom einer definierten Frequenz und einer Stärke I_m fließt zwischen zwei Stromelektroden, die einen Wechselstrompfad durch das Gewebe definieren. Zwischen den beiden Stromelektroden werden Meßelektroden angebracht und die zwischen ihnen meßbare Spannung $U_m = I_m \cdot Z$ bemessen. In dieser Gleichung ist Z die Impedanz zwischen den beiden Meßelektroden, wobei aus der zeitlichen Änderung dZ/dt auf das Herzzeitvolumen geschlossen werden kann. Dazu wird an ringförmige Klebeelektroden, die am Hals und am unteren Thorax angebracht werden, ein schwacher Wechselstrom von etwa 100 kHz angelegt.

Demgegenüber soll mit der Erfindung ein Verfahren und eine Vorrichtung geschaffen werden, mit dem sich das Herzzeitvolumen genauer erfassen läßt.

Bei dem eingangs genannten Verfahren ist dazu erfindungsgemäß vorgesehen, daß die zweite Meßelektrode in ein dem Herzen bezüglich der ersten Meßelektrode im wesentlichen gegenüberliegendes Gefäß eingeführt und in einer vorgegebenen, das Herz durchlaufenden Projektion auf die erste Meßelektrode gehalten wird. Das Wort "Gefäß" wird hier im weitesten Sinne zur Definition eines Hohlorgans verstanden, das unter anderem eines der Blutgefäße, der Oesophagus oder die Trachea sein kann. Soweit die Erfindung beim Menschen angewandt wird, gehören dazu die Hohlorgane im Mediastinum.

Der große Vorteil der Erfindung gegenüber herkömmlichen Verfahren zur Erfassung der Impedanzänderung beruht zunächst darauf, daß die Impedanzänderung direkt am Herzen, also am eigentlichen Untersuchungsobjekt erfaßt wird. Verfälschungen des Meßergebnisses durch andere Gewebeteile bleiben daher weitgehend ausgeschlossen. Die direkte Durchströmung des Herzens mit einem Wechselstrom niedriger Stromstärke von einigen Hundert Mikroampere und einer Frequenz von etwa 10 kHz bis etwa 400 kHz ist für das Organ gefahrlos. Weiterhin ist die Invasion der

zweiten Meßelektrode mittels eines Katheters unproblematisch.

In zweckmäßiger Ausgestaltung der Erfindung kann die Platzierung der zweiten Meßelektrode durch bildgebende Verfahren, wie beispielsweise röntgenologisch oder sonographisch überprüft und ausgemessen werden.

Mit besonderem Vorteil wird die zweite Meßelektrode anhand der Darstellung eines elektrokardiographischen Vektorsignals festgelegt. Dazu empfiehlt es sich, die erste und die zweite Meßelektrode gleichzeitig zur Erfassung eines Elektrokardiogramms zu verwenden, so daß die gewünschte Lage der zweiten Meßelektrode relativ zur ersten Meßelektrode in einfacher Weise anhand des Auftretens eines für die gewünschte Lage spezifischen Verlaufs der Elektrokardiogrammkurve bestimmt werden kann. Zweckmäßig wird dazu die erste Meßelektrode in der Nähe der Herzspitze auf der Haut platziert. Weiterhin ist es hierzu vorteilhaft, wenn beispielsweise auf einem Oesophaguskatheter mehrere zweite Meßelektroden in axialem Abstand angeordnet werden, zu jedem Meßelektrodenpaar, bestehend aus der ersten Meßelektrode und jeweils einer der zweiten Meßelektroden, das Elektrokardiogramm aufgenommen und dasjenige Meßelektrodenpaar bestimmt wird, dessen Projektion der Herzachse am nächsten liegt, und an diesem Meßelektrodenpaar die Impedanzänderung erfaßt wird.

Es ist bekannt, in einem der Herzbinnenräume die Druckänderung aufzunehmen. Wenn für den gleichen Herzbinnenraum nach dem erfindungsgemäßen Verfahren das Herz-Zeit-Volumen erfaßt wird, kann aus beiden Angaben ein Druck-Volumen-Diagramm des für den zwischen beiden Meßelektroden liegenden Herzbinnenraum erstellt werden.

Daraus können Schlüsse auf Herzarbeit und Herzleistung gezogen werden.

Zur Einrichtung des Wechselstrompfades dient zweckmäßig eine erste, auf der Haut vorteilhafterweise in Herznähe platzierte Stromelektrode sowie eine zweite Stromelektrode, die in das Gefäß eingeführt wird. Zweckmäßig wird die Anordnung der ersten und zweiten Stromelektrode so getroffen, daß die vorgegebene Projektion mit dem Wechselstrompfad möglichst weitgehend übereinstimmt.

Weitere bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Unteransprüchen angegeben.

Eine zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens besonders geeignete Vorrichtung weist einen hinreichend langen, biegsamen Gefäßkatheter hinreichend kleinen Außendurchmessers auf, dessen im übrigen elektrisch isolierender Mantel wenigstens eine zweite Meßelektrode sowie eine zur zweiten Meßelektrode axial beabstandete zweite Stromelektrode aufweist, wobei die zweite Meßelektrode mit einem im Innern des Katheterrohres geführten Meßleiter und die zweite Stromelektrode mit einem im Innern des Katheterrohres geführten Stromleiter verbunden sind, und ferner wenigstens eine erste, auf der Haut zu platzierende Stromelektrode umfaßt, wobei die Stromelektroden mit einem Wechselstromgeber und die Meßelektroden mit einer elektronischen Auswerteeinrichtung verbunden sind.

Zweckmäßig besitzt das Katheterrohr einen axialen Saugkanal, der über in der zweiten Meßelektrode sowie in der zweiten Stromelektrode vorgesehene Öffnungen

zum Äußeren des Katheterrohres offen ist, so daß bei Anschluß des Saugkanals an eine Pumpe durch Unterdruck eine enge Verbindung zwischen der zweiten Meßelektrode sowie der zweiten Stromelektrode und der Gefäßwand sichergestellt wird. Weiterhin empfiehlt es sich, in dem Katheterrohr neben dem Saugkanal einen axialen Arbeitskanal zu schaffen, durch den beispielsweise ein Endoskop oder andere der besseren Katheterplatzierung und der Meßgenauigkeit dienende Instrumente (Magnetsonden, Ultraschall- und Dopplerschallsonden, Phonokardiogramm-Mikrophone) in den Katheter eingeführt werden können.

Mit besonderem Vorteil sind am Umfang des Katheters mehrere axial beabstandete und gegeneinander elektrisch isolierte zweite Meßelektroden vorgesehen, deren wechselseitiger Abstand gleich sein kann. Es empfiehlt sich ferner, die zweite Stromelektrode vom Ende des Katheterrohres aus gesehen oberhalb der zweiten Meßelektrode(n) anzuordnen.

Es empfiehlt sich weiterhin, daß die Auswerteeinrichtung, an die die erste(n) Meßelektrode(n) und die zweiten Meßelektrode(n) angeschlossen sind, eine Frequenzweiche aufweist, welche den niederfrequenten Anteil des von den Meßelektroden ankommenden Meßsignals einem Elektrokardiographen und den höherfrequenten Anteil, der die erfaßte Impedanzänderung repräsentiert, einer Verarbeitungs- und Anzeigeeinrichtung zuführt.

Weitere zweckmäßige Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Vorrichtung sind in den Unteransprüchen angegebenen.

Die Erfindung wird nachstehend anhand eines Ausführungsbeispiels im einzelnen erläutert, wobei auf die beigefügte Zeichnung Bezug genommen wird. Es zeigen:

Fig. 1 eine transmediastinale Bioimpedanzmessung in der seitlichen Übersicht;

Fig. 2 einen vergrößerten Querschnitt durch einen Oesophaguskatheter in Höhe einer Elektrode; und

Fig. 3 ein schematisches Blockdiagramm einer Auswerteeinrichtung.

Gemäß Fig. 1 wird auf die Haut 9 eines Probanden oder Patienten eine erste Stromelektrode A sowie oberhalb derselben eine erste Meßelektrode B aufgebracht. In den schematisch dargestellten Oesophagus 7 ist ein im Ganzen mit 5 bezeichneter Oesophaguskatheter eingeführt, welcher mit mehreren axial beabstandeten Elektroden C, D, E, F, G, H, I, J, K, L bestückt ist. Jede der beiden obersten Elektroden C und D kann die zweite Stromelektrode sein, während jede der axial nach unten folgenden Elektroden E, ..., L zweite Meßelektroden sein kann. Die gestrichelt eingetragenen Projektionen 10, 12, 14 zeigen die Meßstrecke für die Impedanzänderung von der ersten Meßelektrode B zu den zweiten Meßelektroden E bzw. F bzw. G. Im rechten oberen Teil der Fig. 1 bezeichnet die Kurve 1 dasjenige Elektrokardiogramm, das über die Meßstrecke B—E längs der Projektion 10 aufgenommen worden ist. Die Kurve 2 gibt dasjenige Elektrokardiogramm wieder, das über die Projektion 12 längs der Meßstrecke B—F aufgenommen worden ist, während die Kurve 3 demjenigen Elektrokardiogramm entspricht, das sich aus der der Meßstrecke B—G entsprechenden Projektion 14 ergibt.

Gemäß Fig. 2 besteht jede der zweiten Strom- oder Meßelektroden aus einem äußeren Ring 20 aus elektrisch leitfähigem Material, der innen mit einer Isolationschicht 22 ausgekleidet ist. Der Ring 20 und die Isolationschicht 22 ist an zwei diametral einander gegenüber-

liegenden Stellen mit je einer Öffnung 24, 26 versehen, über welche ein im Innern des Katheters 5 ausgebildeter axialer Saugkanal 28 mit dem Äußeren des Katheters kommunizieren kann. Durch eine die Isolierung 22 durchdringende Lötverbindung 21 ist die Seele einer der Meßleitungen 23 mit dem Ring 20 leitend verbunden. Die weiteren Meßleitungen sowie Stromleitungen, die im Ganzen mit 23 bezeichnet sind, sind auf entsprechende Weise mit je einer zugehörigen zweiten Meßelektrode bzw. zweiten Stromelektrode elektrisch verbunden. Sie sind in einer gegenüber dem Saugkanal 28 separaten, sich axial durch den Katheter 5 erstreckenden Kammer 25 geführt.

Im Innern des Katheters 5 befindet sich ferner ein sich axial erstreckender Arbeitskanal 27, der gegenüber dem Saugkanal 28 abgetrennt ist und zur Einführung eines Endoskops oder dergleichen Hilfsmittel dient.

Die im Ganzen mit 30 bezeichnete Auswerteeinrichtung enthält einen Wechselstromgeber 32, dessen erster Ausgangskontakt 34 mit der ersten Stromelektrode A und dessen zweiter Ausgangskontakt 36 mit einer der zweiten Stromelektroden C oder D verbunden ist. Der Wechselstromgeber 32 erzeugt eine Wechselstromfrequenz von 40 kHz.

Die Auswerteeinrichtung 30 weist ferner eine erste Meßeingangsklemme 42, die mit der ersten Meßelektrode B verbunden ist, sowie eine zweite Meßeingangsklemme 44 auf, die mit einer der zweiten Meßelektroden E, ..., L verbunden ist. Die beiden Meßeingangsklemmen 42 und 44 stellen den Eingang für eine Frequenzweiche 40 dar, welche das an den Meßeingangsklemmen 42 und 44 aufgenommene Meßsignal, soweit seine Schwankungen im 1 Hz-Bereich liegen, als Elektrokardiographie-Signal einem Elektrokardiographen 41 zuführt und das im Bereich von 40 kHz liegende Meßsignal einer Verarbeitungs- und Anzeigeeinrichtung 43 zuleitet. In der Verarbeitungs- und Anzeigeeinrichtung 43 wird das nach der nachstehenden Formel bestimmte Herz-Zeit-Volumen ermittelt und graphisch angezeigt. Wenn die Meßeingangsklemme 42 an die erste Meßelektrode B angeschlossen ist, können eine der Anzahl der zweiten Meßelektroden E, ..., L, gleiche Anzahl an Meßeingangsklemmen 44 vorgesehen sein, wobei in der Frequenzweiche 40 auf die jeweils aktuelle Meßeingangsklemme 44 geschaltet werden kann.

Das Herz-Zeit-Volumen HZV bestimmt sich nach der Schlagfrequenz f des Herzens und seinem Schlagvolumen SV nach

$$\text{HZV} = f \cdot \text{SV}.$$

Das Schlagvolumen ergibt sich aus folgender Formel

$$\text{SV} = r_0 \cdot \frac{dZ}{dt} \cdot T \cdot \left(\frac{L}{Z_0} \right)^2,$$

wobei

r_0 den spezifischen Widerstand des Blutes bedeutet, der normalerweise 135 Ohm/cm beträgt und vom Wert des Hämatokrit beeinflusst ist,

dZ/dt die zeitliche Ableitung der gemessenen Impedanz Z (Ohm/s), Impedanzänderung,

T die Austreibungszeit in Sekunden, und

Z_0 die mittlere gemessene Impedanz zwischen der ersten und der jeweiligen zweiten Meßelektrode in Ohm

bedeuten.

Die letztgenannte Formel gilt für Beagles. Beim Menschen wäre SV noch mit einem Faktor zu multiplizieren.

Erfahrungen mit der Impedanzbestimmung des Herz-Zeit-Volumens bei Beagles

An splenektomierten Beagles wurden nach der Anordnung nach KUBICEK Impedanzmessungen mit 4 Hautelektroden in der Sagitalebene durchgeführt. In Übereinstimmung mit den Literaturmitteilungen konnten mit Bioimpedanz- und Thermodilutionsmethode, was die absoluten Werte der Herz-Zeit-Volumina betraf, nur bedingt vergleichbare Herz-Zeit-Volumenbestimmungen durchgeführt werden.

Gut vergleichbar waren die durch Bioimpedanz und Thermodilution ermittelten relativen Änderungen des Herz-Zeit-Volumens. Nach Infusionen wichen die durch Thermodilution bestimmten Werte deutlich von den durch Bioimpedanz ermittelten Werten ab. Fast immer wurden durch Thermodilution höhere Herz-Zeit-Volumina bestimmt als mit der Bioimpedanz. Die Impedanzkurven hatten in der Austreibungsphase zwischen 1. und 2. Herzton eine andere Form.

Bei der mediastinalen Impedanzkardiographie wurde deshalb nicht die Impedanz- bzw. Volumenänderung der thorakalen Gefäße gemessen, die von der Windkesselfunktion, den Fließeigenschaften des Blutes, dem gesamt-peripheren Widerstand etc. abhängt, sondern die Volumenänderung des Herzens in der Austreibungsphase selbst.

Bei dem neuentwickelten Verfahren stimmten die durch Thermodilution und Bioimpedanz ermittelten Herz-Zeit-Volumina deutlich besser überein.

Mit der Methode nach KUBICEK wurden die relativen Änderungen des Herz-Zeit-Volumens im Verhältnis zum Ausgangswert im Vergleich zur Thermodilution gut erfaßt. Bei der Messung von Einzelwerten, zum Beispiel des Ausgangswertes, sind unterschiedliche Ergebnisse erzielt worden. Mit dem neuen Meßverfahren wurden bei der Messung von Einzelwerten mit dem Thermodilutionsverfahren vergleichbare Ergebnisse erzielt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herzzeitvolumenbestimmung, durch Erfassen einer systolischen Impedanzänderung eines Gewebes mit wenigstens einer ersten Meßelektrode (B) und wenigstens einer zweiten Meßelektrode (E, ..., L), wobei die erste Meßelektrode im Bereich eines Wechselstrompfades (AC, AD) durch das Gewebe auf die Haut (9) aufgebracht wird, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Meßelektrode (E, ..., L) in ein dem Herzen bezüglich der ersten Meßelektrode (B) im wesentlichen gegenüberliegendes Gefäß (7) eingeführt und in einer vorgegebenen, das Herz durchlaufenden Projektion (10, 12, 14) auf die erste Meßelektrode (B) gehalten wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Platzierung der zweiten Meßelektrode im Gefäß durch bildgebende Verfahren, bspw. röntgenologisch oder sonographisch überprüft wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Lage der zweiten Meßelektrode in dem Gefäß anhand der Darstellung eines

elektrokardiographischen Vektorsignals festgelegt wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Meßelektrode zur Aufnahme eines Elektrokardiogramms (1, 2, 3) benutzt werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß beispielsweise auf einem Oesophaguskatheter (5) mehrere zweite Meßelektroden (E, ..., L) in axialem Abstand angeordnet werden, zu jedem Meßelektrodenpaar, bestehend einer ersten Meßelektrode (B) und jeweils einer der zweiten Meßelektroden, ein Elektrokardiogramm aufgenommen und dasjenige Meßelektrodenpaar bestimmt wird, dessen Projektion der Herzachse am nächsten liegt, und an diesem Meßelektrodenpaar die Impedanzänderung erfaßt wird.

6. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere erste Meßelektroden auf die Haut aufgebracht und mehrere zweite Meßelektroden in das Gefäß eingeführt werden, wobei jede zweite Meßelektrode entsprechend je einer vorgegebenen Projektion auf je eine der ersten Meßelektroden gehalten wird.

7. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Haut vorteilhafterweise in der Nähe der Herzspitze eine erste Stromelektrode sowie in das Gefäß eine zweite Stromelektrode eingeführt wird, wobei die erste und die zweite Stromelektrode an einen Wechselstromgeber angeschlossen werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Anordnung der ersten und der zweiten Stromelektrode so getroffen wird, daß die vorgegebene Projektion mit dem durch die beiden Stromelektroden definierten Wechselstrompfad möglichst übereinstimmt.

9. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der vorstehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gefäßkatheter (5), an dessen Mantel wenigstens eine zweite Meßelektrode (E, ..., L), 20) sowie axial beabstandet wenigstens eine zweite Stromelektrode (C, D) ausgebildet und mit einem durch das Innere des Katheters geführten Meßleiter bzw. Stromleiter (23) elektrisch verbunden sind.

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch wenigstens eine erste auf der Haut (9) zu platzierende Meßelektrode (B) sowie eine erste auf der Haut zu platzierende Stromelektrode (A), wobei die Stromelektroden mit einem Wechselstromgeber (32) und die Meßelektroden mit einer elektronischen Auswerteinrichtung (30) verbunden sind.

11. Vorrichtung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der rohrförmige Katheter einen axialen Saugkanal (28) aufweist, der über in der zweiten Meßelektrode sowie in der zweiten Stromelektrode vorgesehene Öffnungen (24, 26) zum Äußeren des Katheters offen ist.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Katheter ein axialer Arbeitskanal (27) zur Einführung beispielsweise eines Endoskops vorgesehen ist.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß am Umfang des Katheters mehrere axial beabstandete und gegeneinander elektrisch isolierte zweite Meßelektroden

vorgesehen sind, deren wechselseitiger Abstand gleich sein kann.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Stromelektrode vom Ende des Katheters aus gesehen oberhalb der zweiten Meßelektrode(n) angeordnet ist.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinrichtung, an die die Meßelektroden angeschlossen sind, eine Frequenzweiche (40) aufweist, welche den niederfrequenten Anteil des von den Meßelektroden gelieferten Meßsignals einem Elektrokardiographen (41) und den hochfrequenten, die Impedanzänderung repräsentierenden Anteil des Meßsignals einer Verarbeitungs- und Anzeigeeinrichtung (43) zuführt.

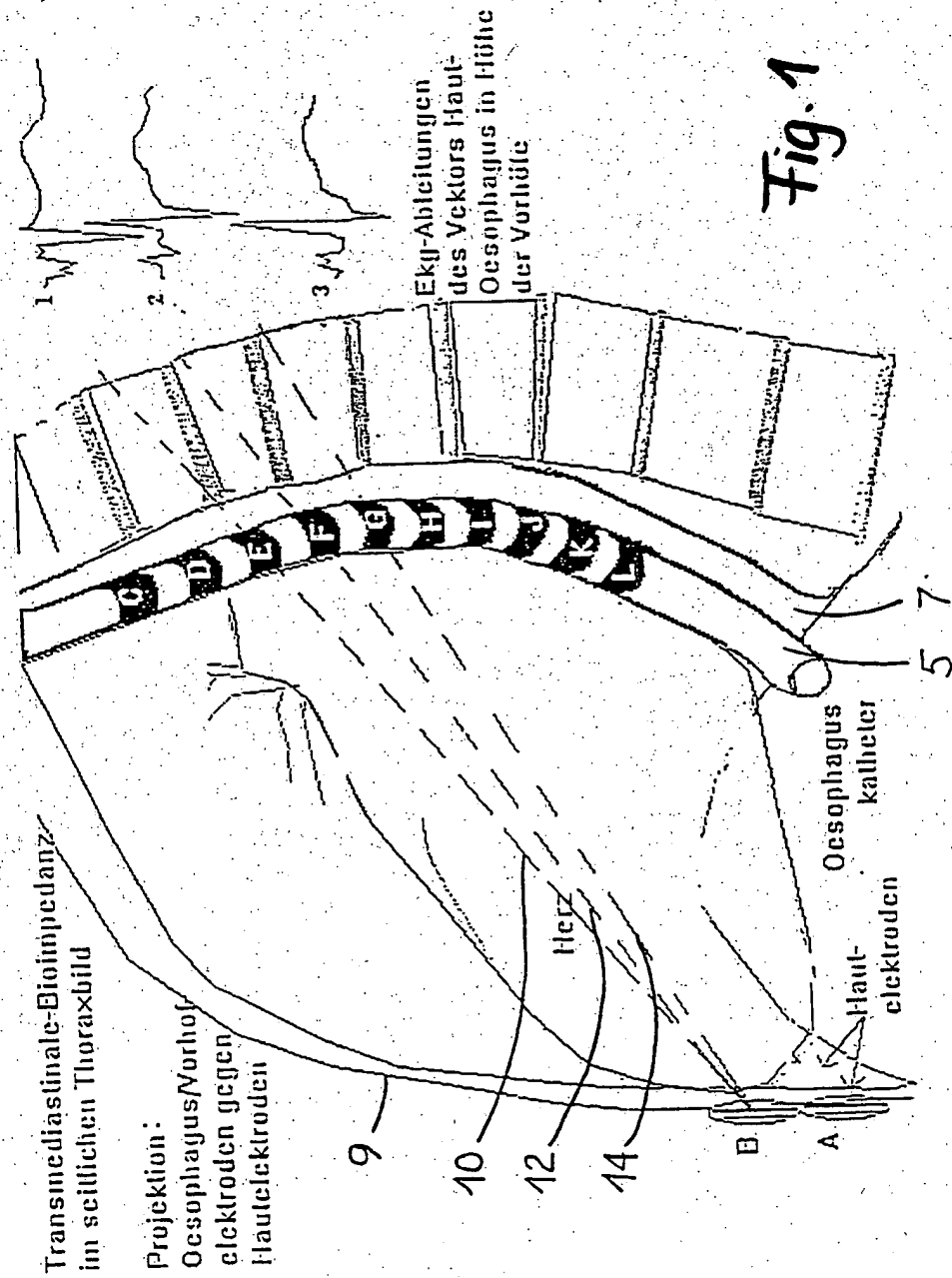
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinrichtung eine Anzeigeeinrichtung für eine mit einem Kathetermeßplatz empfangene Druckkurve aufweist, welche ein im Körper gemessenes Druckkurvenbild gleichzeitig mit der Impedanzmeßkurve darstellt.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswerteeinrichtung einer Anzeigeeinrichtung für einen mit einem bildgebenden Verfahren beispielsweise sonographisch, dopplersonographisch, röntgenkymographisch ermittelten Parameter für räumliche Veränderungen der Elektroden durch Atmung, Herzaktion und andere Bewegungen aufweist.

18. Verwendung eines Oesophagus-Katheters zur Durchführung des Verfahrens nach einem oder mehreren der vorstehenden Ansprüche.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -



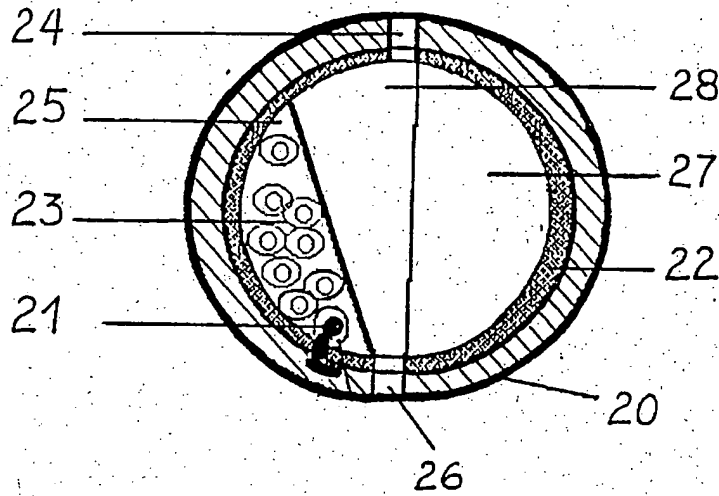


Fig. 2

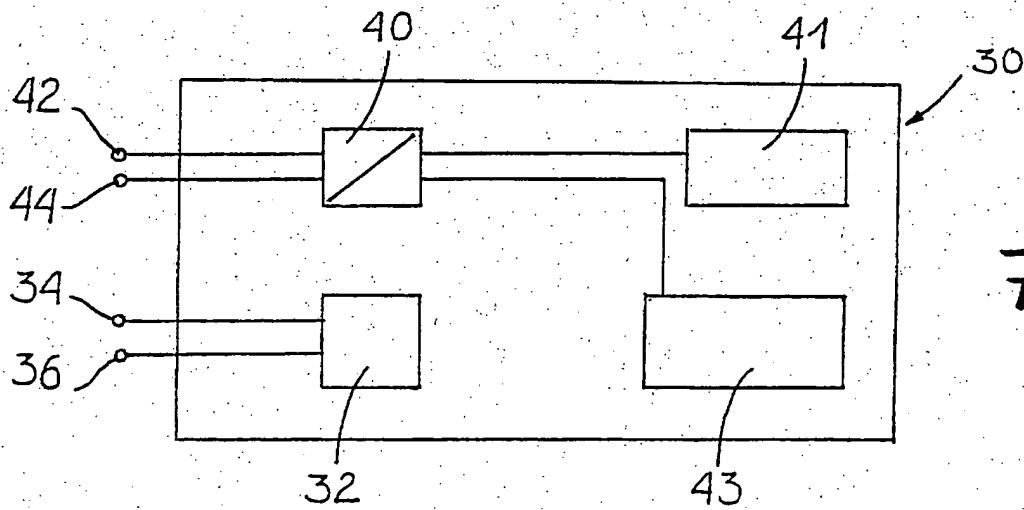


Fig. 3